ACOPLE CEREBRO COMPUTADORAS

¿MATRIMONIO EN CIERNES?

Pablo Rudomin
Ranulfo Romo
Coordinadores

El Colegio Nacional

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN, *Pablo Rudomin* 1

Control central del procesamiento de información sensorial, *Pablo Rudomin* 9

Representación cerebral de la experiencia subjetiva, *Ranulfo Romo* 35

¿Cómo contribuyen las neuronas individuales a la generación de movimiento y sensación?, *Michael Brecht* . . 81

Principios de cómputo: entrada y salida de información (input/output), convergencia y divergencia, *Rafael Gutiérrez* 91

Control cognitivo de prótesis neuronales, *Richard Andersen* 95

Acople cerebro-máquina para restauración de funciones perdidas, *John Donoghue* 111

Interfaces cerebro computadora no invasivas para comunicación y control, *Jonathan R. Wolpaw* 123

Discusión sobre el control cerebral de prótesis para la restauración de la conducta motora, *Hugo Merchant* . . 143

El cerebro del ciego y del cegado: lecciones sobre plasticidad y visión, *Alvaro Pascual-Leone* 163

Los circuitos de los ganglios basales y sus trastornos: la base patofisiológica y el tratamiento quirúrgico, *Mahlon DeLong* 175

DISCUSIÓN SOBRE EL CONTROL CEREBRAL DE PRÓTESIS PARA LA RESTAURACIÓN DE LA CONDUCTA MOTORA

HUGO MERCHANT
Instituto de Neurobiología, UNAM, Campus Juriquilla, Qro.

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO DE CODIFICACIÓN-DECODIFICACIÓN

La utilización de señales neurofisiológicas para guiar efectores artificiales en pacientes con problemas motores ha dejado de ser un tema de ciencia-ficción y se encuentra ya en fase de prueba en sujetos humanos, después de varios años de experimentación en modelos animales. Las interfases cerebro-máquina (ICM) han sido diseñadas para controlar el movimiento de diferentes tipos de prótesis, utilizando actividad cerebral que en condiciones normales es el sustrato neural del movimiento. En términos generales, las ICM requieren de un sensor que detecte la actividad de neuronas múltiples, un algoritmo que transforme las señales neurofisiológicas en comandos motores, y un sistema computarizado para controlar las prótesis o los efectores externos.

Para poder entender la relación entre la actividad neuronal y el control de prótesis, es necesario conocer dos conceptos básicos, la codificación y la decodificación de variables conductuales en el Sistema Nervioso Central (figura 1). La codificación es el proceso en el cual las neuronas repre-

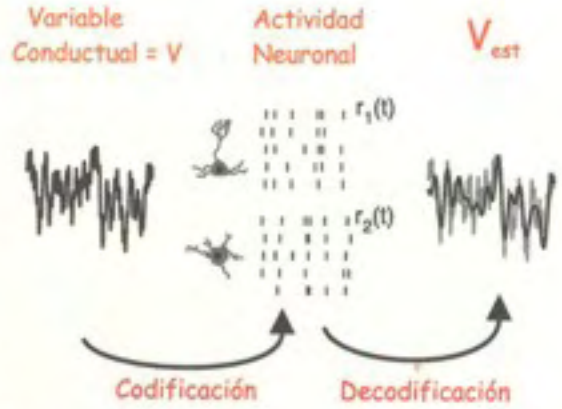

Figura 1
Esquema que ilustra los procesos de codificación y decodificación. V_{est} corresponde a la variable conductual estimada.

sentan en su actividad una variable conductual (V), que puede ser un estímulo sensorial, un parámetro de movimiento o un proceso cognitivo complejo. Cuando hablamos de actividad neuronal, nos referimos al patrón temporal de los potenciales de acción que emite una neurona. Así, la codificación es el cambio en la tasa de disparo, es decir, el número de potenciales en el tiempo, en relación con la variable V. Ahora bien, si tenemos acceso al registro de la actividad de varias neuronas que codifiquen diferentes aspectos de V, entonces se pueden utilizar diferentes algoritmos matemáticos para estimar o reconstruir V con base en la actividad de las propias neuronas. Este proceso se denomina decodificación y es el inverso de la codificación. Es importante señalar que se necesitan más de 20 neuronas que codifiquen algún aspecto de V para tener buenos resultados en la decodificación (Narselaris *et al.* 2006a).

Haciendo un poco de historia, en los años ochenta se empezó el estudio de la codificación y decodificación de la dirección del movimiento de alcance. Para esto se diseñó

la tarea "center-out" en la cual se entrenan monos para realizar movimientos de alcance de un punto central a uno de ocho puntos periféricos, separados cada 45° (figura 2A; Georgopoulos *et al.* 1981). Una vez entrenados los monos, se realizaron registros extracelulares en la corteza motora durante la ejecución de esta tarea. Se encontró que las neuronas de la corteza motora modulan su actividad en función de la dirección del movimiento. En un ejemplo típico se ilustra

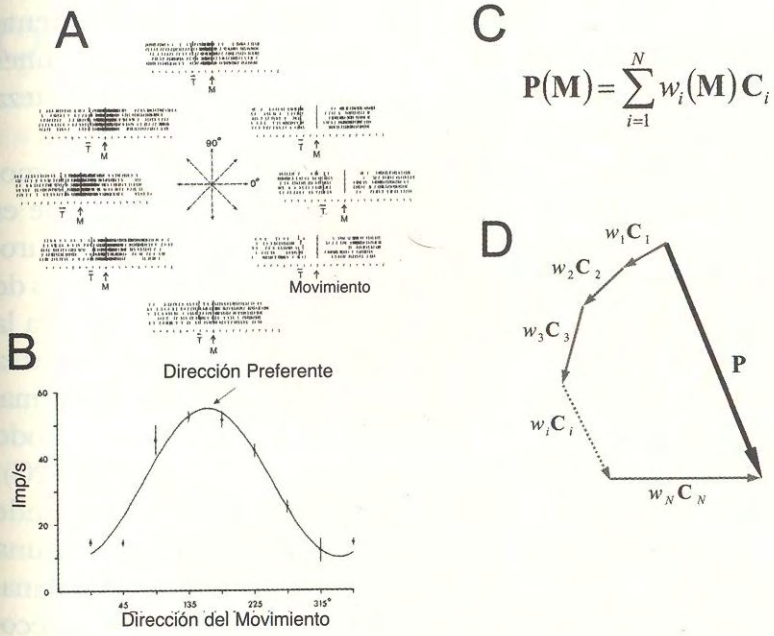

Figura 2
A. Raster de una neurona en la corteza motora del primate. Cada pequeña línea vertical es un potencial de acción en el tiempo, cada línea horizontal es un ensayo para una dirección de movimiento. Ocho direcciones de movimiento son ilustradas. B. Curva de sintonización donde la tasa de disparo de la neurona en A es graficada en función de la dirección del movimiento. C. Ecuación del vector poblacional donde P(M) es el vector poblacional para la dirección M, w_i es la tasa de disparo normalizada para la dirección M y C_i es la dirección preferente de la neurona *i*. D. Esquema de la contribución de cada neurona (w_iC_i) al vector poblacional (P). Modificado de Georgopoulos *et al.* 1982.

en el "raster" de la figura 2A, donde se observa que una neurona incrementa su tasa de disparo antes y durante la ejecución de movimientos hacia la izquierda. Al graficar el disparo de la neurona en función de la dirección del movimiento y ajustar una regresión cosenoidal a estos datos, se obtiene una curva de sintonización (figura 2B). A la dirección asociada a la máxima tasa de disparo en la curva de sintonización se le llama dirección preferente (figura 2B, Georgopoulos *et al.* 1982). Alrededor del 40% de las neuronas de la corteza motora tienen una dirección preferente estadísticamente significativa. Además, todas las direcciones posibles de movimiento están representadas en la corteza motora (Narselaris *et al.* 2006b).

Es importante resaltar que las neuronas en la corteza motora se especializan en una dirección. Esto implica que es necesario integrar la información de una población neuronal para poder representar todas las direcciones posibles de movimiento. La pregunta entonces es: ¿cómo se integra la actividad de una población de neuronas sintonizadas a la dirección de movimiento? Para una primera aproximación contestando esta pregunta, se desarrolló un método de decodificación que es el vector poblacional (figura 2C). El vector poblacional (P) para la dirección M corresponde a la suma vectorial de las direcciones preferentes de una población de neuronas ponderadas por la actividad normalizada de estas neuronas en la dirección M que se está decodificando (figura 2C; Georgopoulos *et al.* 1986). Esto quiere decir que cada neurona contribuye en favor de su dirección preferente con una magnitud igual a su tasa de disparo en la dirección M (figura 2D). La figura 3A muestra un ejemplo claro. En azul se ilustran los vectores de dirección preferente de una población neuronal, en amarillo se muestra el vector del movimiento en la tarea ejecutada por el mono, y en rojo el vector poblacional. Calculando el vec-

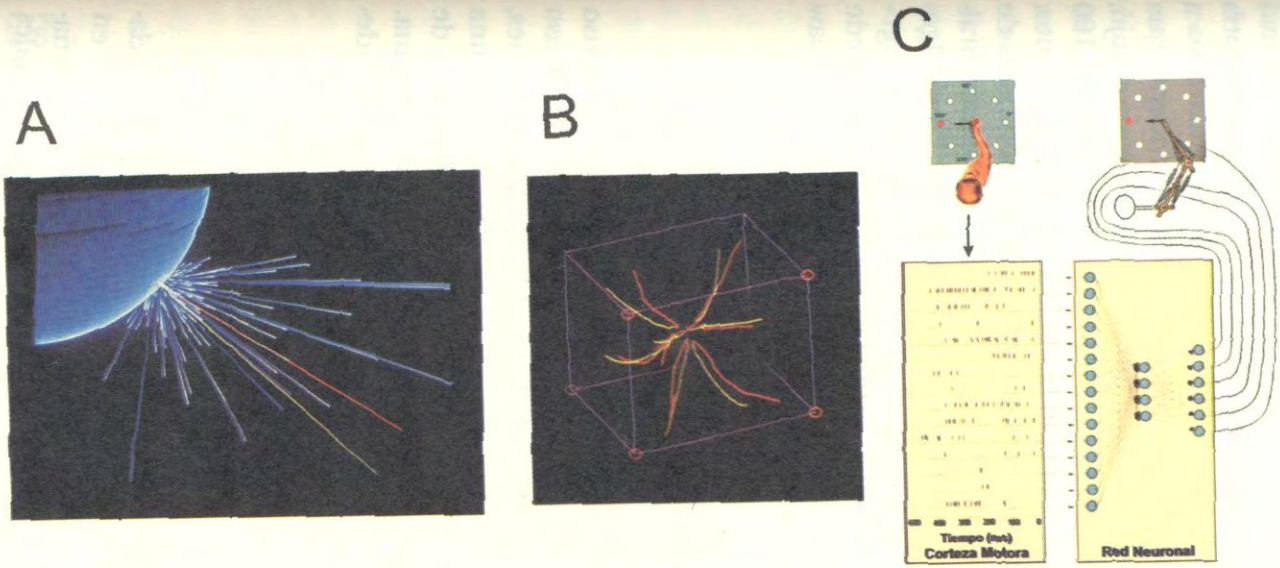

Figura 3

A. Esquema de los vectores de dirección preferente de una población de neuronas (azul), de la dirección de movimiento del mono (amarillo) y del vector poblacional (rojo). B. Trayectoria del movimiento del mono (amarillo) y de la suma de vectores poblacionales en el tiempo (rojo; cada 20 ms) durante la tarea de center-out en el espacio. C. Figura que muestra cómo la actividad de varias neuronas durante la ejecución de la tarea de center-out en el mono puede ser utilizada para guiar una prótesis utilizando una red neuronal artificial como algoritmo de decodificación. Modificado de Georgopoulos *et al.* 1986; Lukashin y Georgopoulos 1994.

tor poblacional en pequeños instantes de tiempo (20 ms) se encontró que era posible reconstruir toda la trayectoria del movimiento al sumar estos vectores de un extremo a otro (figura 3B; Georgopoulos *et al.* 1986). Es evidente que el resultado de la decodificación tiene un error muy bajo. Además, se puede obtener información direccional de 100 a 200 milisegundos antes de la iniciación del movimiento. Así, con base en todos estos antecedentes, surgió la idea de utilizar la actividad de neuronas registradas intracerebralmente para guiar prótesis robotizadas, a través de un algoritmo de decodificación. En el caso de la figura 3C, el algoritmo es la red neuronal artificial, pero como se puede observar en los capítulos de los doctores Andersen, Wolpaw y Donaghue, actualmente se utilizan varios métodos.

Planteamiento del problema

Es evidente que el control cerebral de prótesis para uso en la clínica está a la vuelta de la esquina y tiene un uso potencial en pacientes con daño espinal, amputaciones, procesos degenerativos e isquemia. Sin embargo, existe una serie de preguntas que tienen que ser contestadas antes de que esta tecnología sea parte de nuestra vida cotidiana. Entre ellas están: ¿Cuál es la señal neurofisiológica más adecuada? ¿Dónde debe registrarse la actividad neuronal?

Señales neurofisiológicas para el control de prótesis

Existen varios tipos de señales cerebrales como candidatos para controlar aparatos externos, como se describe en los capítulos de Andersen, Donaghue y Wolpaw. Estas señales se pueden dividir en dos grandes grupos, las señales

invasivas y las *no invasivas*. Cada una tiene sus ventajas y sus desventajas. Dentro de las señales no invasivas está el electroencefalograma (EEG) que ha sido utilizado extensivamente por Wolpaw y su grupo, y que tiene la gran ventaja de no ser necesaria una cirugía para insertar los electrodos, ya que estos son electrodos de superficie. Sin embargo, se necesita un tiempo largo para colocar los cascos con electrodos (figura 4). Además, entre las desventajas del EEG, está el hecho de que esta señal es el resultado de la suma de la actividad de un volumen grande de tejido cerebral. Por lo

EEG o ECoG

Figura 4
Cascos de electrodos de superficie para registrar el EEG con varios canales.

tanto, es una señal relativamente inespecífica y los resultados en la decodificación no son óptimos. Asimismo, los cambios en el EEG tienen una resolución temporal baja, por lo que tiene un uso limitado para controlar prótesis de una manera dinámica. Por último, los sujetos tienen que realizar largas sesiones de entrenamiento antes de poder controlar efectores externos de manera adecuada. Sin embargo, en los últimos años se han logrado importantes hallazgos y avances en las interfases cerebro-máquina utilizando señales no invasivas, especialmente cuando se utiliza en electrocorticograma (ECoG), que implica la implantación de electrodos subdurales (Wolpaw & McFarland, 2004; ver capítulo de Wolpaw).

Dentro de las señales invasivas se incluye la actividad neuronal extracelular, que tiene la gran desventaja de requerir una cirugía para implantar los electrodos intracorticales, con el peligro de daño por infarto cerebral y el desarrollo de infecciones. Sin embargo, con esta señal se tiene acceso a la representación o codificación de los parámetros de la conducta, lo cual es una enorme virtud. La señal extracelular que registra un electrodo puede ser filtrada y discriminada para obtener tres tipos de señales: 1) la actividad unitaria que corresponde al patrón temporal de actividad de una sola neurona, discriminada con base en la forma de su potencial de acción; 2) la actividad multiunitaria que son los potenciales de todas las neuronas que registra el electrodo, normalmente entre dos a cinco neuronas; y 3) el potencial local de campo que es una señal de baja frecuencia y que implica la entrada sináptica a un volumen pequeño de tejido (figura 5). Los mejores resultados en la decodificación se han obtenido con la actividad unitaria y multiunitaria. Sin embargo, uno de sus problemas es la dificultad de mantener los registros por largos periodos de tiempo. Esto se debe a que pequeños cambios en la relación espacial

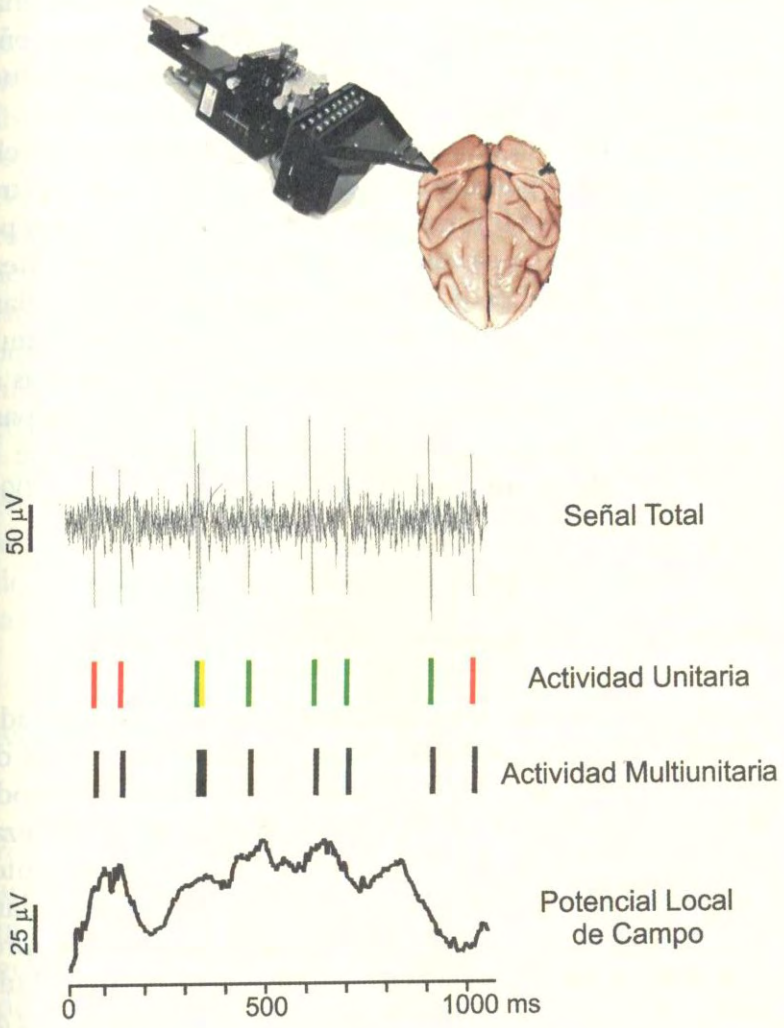

Figura 5
Registro de actividad neural extracelular. Arriba se muestra una matriz de microelectrodos, más abajo se muestra la actividad total registrada por cada microelectrodo y luego los tres tipos de señales que se pueden obtener de la señal total utilizando técnicas de discriminación de potenciales de acción o de filtrado.

entre el electrodo y el tejido hacen que se pierda la señal. En cambio, los potenciales locales de campo son una señal que se mantiene durante mucho más tiempo y son buenos candidatos como fuente de información para las ICM. El problema con esta tercera señal es el alto nivel de correlación entre las señales registradas por los distintos electrodos, por lo que la información que se obtiene con los potenciales locales de campo es más limitada o redundante.

En la actualidad es difícil saber cuál es la mejor señal para guiar prótesis. En mi opinión, la actividad unitaria y la multiunitaria son las de mayor potencial, porque con ellas se tiene acceso a los códigos que utilizan las neuronas para representar diversos aspectos motores y cognitivos de la conducta (Merchant *et al.* 2004, 2006; Pesaran *et al.* 2006; Schwartz *et al.* 2006; Lebedev & Nicolelis, 2006).

Áreas corticales apropiadas para guiar neuroprótesis

Otro de los aspectos importantes en las ICM es decidir dónde registrar la actividad neuronal. Diversos grupos de investigación han encontrado excelentes resultados decodificando la actividad de la corteza motora y las cortezas premotoras no sólo en monos, sino también en pacientes humanos (figura 6). De hecho, brazos robotizados, palancas, y teclados de computadora han sido controlados apropiadamente utilizando la actividad de estas áreas del lóbulo frontal (Taylor *et al.* 2002; Wessberg *et al.* 2000; Serruya *et al.* 2002; Hochberg *et al.* 2006). Esto se debe a que las cortezas motoras y premotoras codifican diferentes aspectos dinámicos y cinemáticos del movimiento como son la fuerza, la dirección, la velocidad de los movimientos de alcance y manipulación (Evarts, 1981; Georgopoulos *et al.* 1982; Moran & Schwartz, 1999).

Por otro lado, se han obtenido resultados interesantes al registrar la actividad de diferentes áreas intraparietales y parietales posteriores. Estas áreas codifican parámetros mucho más complejos de la conducta, como es la intención de realizar un movimiento con coordenadas retinotópicas, o evaluar el nivel de recompensa que se puede obtener al ejecutar una tarea (figura 6). En este caso el resultado de la decodificación también ha permitido el control de prótesis en monos realizando tareas de movimientos de alcance, pero tiene la potencialidad de incluir aspectos anímicos del sujeto para guiar los efectores externos (Musallam *et al.* 2004).

En mi opinión, lo ideal sería registrar simultáneamente en varias estructuras corticales y subcorticales, para tener acceso a información diversa que va desde el control básico de la contracción de músculos hasta aspectos complejos de la cognición espacial y temporal.

Avances tecnológicos

Los métodos de decodificación exigen el registro de neuronas múltiples para obtener buenos resultados. Así, en la actualidad se han diseñado métodos que permiten registrar más neuronas, en diferentes áreas, y por periodos más largos de tiempo (figura 7). Además, los aparatos de registro y de amplificación cada vez se hacen más pequeños y portables. En la figura 7, por ejemplo, se muestra el arreglo de electrodos utilizado por el grupo de Donaghue (Donaghue, 2002), así como un micromanipulador que ha sido desarrollado por el grupo Andersen y que permite mover la altura de los electrodos para mantener la señal unitaria y multiunitaria por periodos más largos (Cham *et al.* 2005).

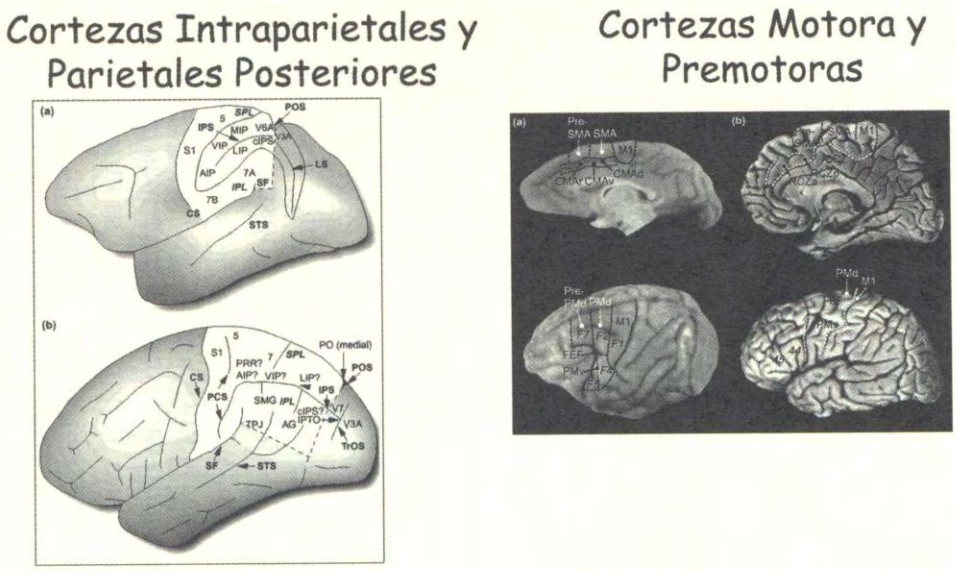

Figura 6
Áreas del lóbulo frontal (arriba a la derecha) y parietal (abajo a la izquierda) cuya señal electrofisiológica ha sido utilizada para guiar prótesis robotizadas.

Además, en la actualidad se están utilizando electrodos con materiales bioestables que permiten disminuir el daño al tejido cerebral a largo plazo (Schwartz, 2004).

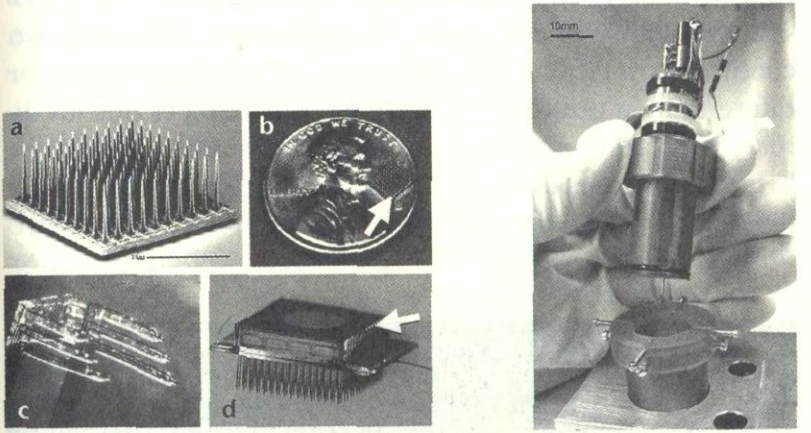

Figura 7
Matrices de microelectrodos para registrar actividad extracelular. Izquierda. Esquemas de diferentes arreglos de microelectrodos. Derecha. Micromanipulador que modifica la posición de los electrodos con el fin de mejorar la relación señal-ruido de una manera dinámica. Modificado de Donaghue 2002; Cham *et al.* 2005.

Organización anatómica de las direcciones preferentes

Uno de los aspectos que han sido olvidados en esta área de investigación es la organización anatomofuncional de los microcircuitos de la corteza cerebral. En la figura 8 se muestra el mapa de direcciones preferentes en la corteza motora primaria del primate, el cual obtuvimos gracias a que trazamos las trayectorias de los electrodos en el tejido y

después pudimos proyectar los sitios de registro en el plano (Narselaris *et al.* 2005). Esta figura muestra una reconstrucción de la superficie cortical vista desde arriba. Cada pequeño cuadro es una pequeña columna cortical que tiene neuronas con las mismas direcciones preferentes. Todas las posibles direcciones en el espacio fueron reducidas en ocho cuadrantes u octantes, a los cuales se les asignó un color diferente. Un punto interesante de este mapa es que las direcciones preferentes están representadas múltiples veces a lo largo de la carpeta cortical (Georgopoulos *et al.* 2007). Se necesitó un área circular de más o menos un milímetro

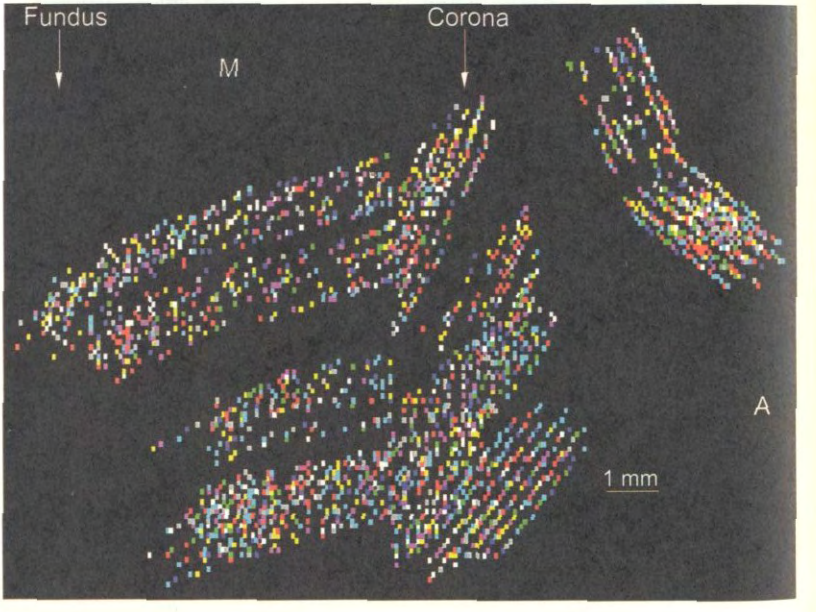

Figura 8
Mapa de direcciones preferentes en la corteza motora primaria del mono. La carpeta cortical ha sido rotada para verla desde arriba. Las direcciones preferentes han sido asignadas a una de ocho secciones iguales del espacio (octantes) y al correspondiente color. M = medial. A = anterior. Se muestra la corona del giro precentral y el fundus del surco central. Modificado de Georgopoulos *et al.* 2007.

para poder obtener todas las direcciones preferentes posibles (figura 9). Por lo tanto, este estudio sugiere que los arreglos de electrodos utilizados para guiar prótesis tienen que cubrir un área circular de más de un milímetro de radio para obtener información sobre todos los posibles movimientos en el espacio (Narselaris *et al.* 2006b).

Métodos de decodificación

En relación con la decodificación, se ha desarrollado una gran cantidad de métodos que van desde modelos simples, como es el caso del vector poblacional, hasta modelos no lineales complejos, como son las redes neuronales artificiales (Schwartz *et al.* 2006). Aquí es importante resaltar los métodos de decodificación que utilizan el teorema de Bayes, que son métodos bastante robustos (Serruya & Donaghue, 2003). En el futuro, creo yo, los métodos de decodificación tienen que ser capaces de procesar una gran cantidad de información proveniente de muchas áreas cerebrales, pero además tienen que ser capaces de filtrar la información para utilizar exclusivamente la actividad de aquellas neuronas que codifican algún aspecto importante de la conducta. Además estos algoritmos tienen que integrar esta información dependiendo de las necesidades del sujeto.

Perspectivas

Existe todavía una serie de retos que tienen que ser enfrentados para poder hacer de las ICM toda una realidad. Entre ellos está la utilización de la información de muchas áreas corticales para obtener predicciones de diferentes parámetros de movimiento, incluyendo variables espacia-

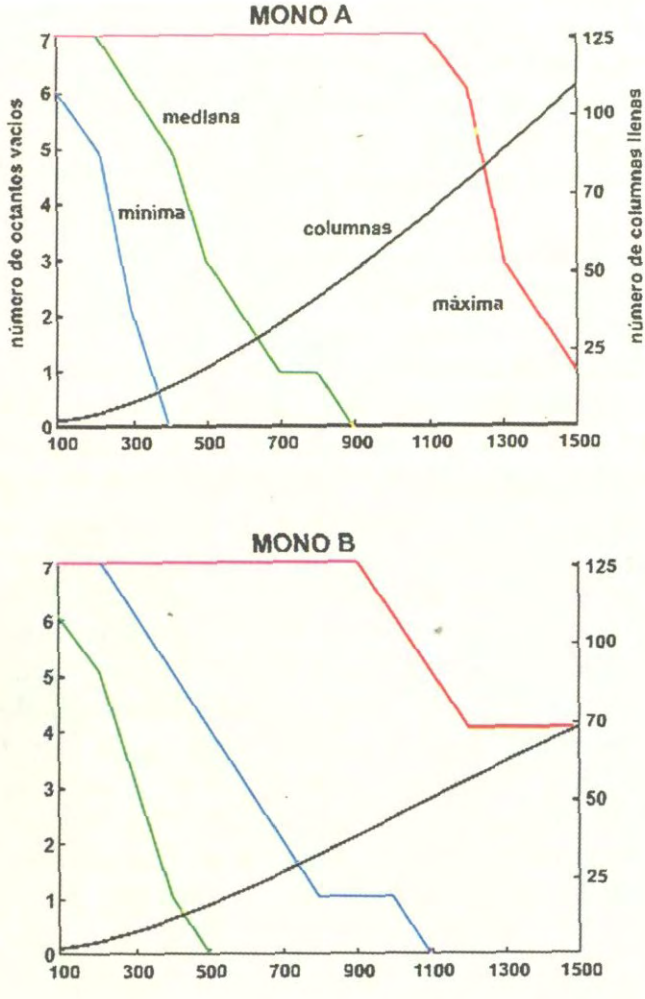

Figura 9
Escala espacial de la dispersión de direcciones preferentes. El número de octantes vacíos fue cuantificado para un grupo de direcciones preferentes dentro de un área circular con diferentes radios (abscisa) centrada en cada sitio de registro. El mínimo (verde), la mediana (azul) y el máximo (rojo) de los octantes vacíos se grafican en función del radio (eje a la izquierda). La línea negra muestra la media del número de parches con un área de 80 mm de diámetro correspondientes al número de columnas contenidas en este radio (eje a la derecha). Modificado de Narselaris *et al.* 2006b).

les, temporales y cognitivas. Éste no es sólo un reto metodológico, donde es necesario desarrollar tecnologías de registro masivo y de decodificación eficiente, sino también científico. Aún ahora, se desconocen muchos aspectos de la neurofisiología de conductas complejas como son el manejo cognitivo del espacio y el tiempo, y su interacción con la atención y la motivación del sujeto.

Por otro lado, sería muy útil no sólo registrar la actividad de neuronas motoras para controlar prótesis, sino también para microestimular diferentes áreas sensoriales durante la ejecución del movimiento de los efectores externos, con el fin de proporcionar información del desempeño de la ICM al Sistema Nervioso. La idea es hacer circuitos de retroalimentación, de tal forma que el cerebro sepa exactamente qué es lo que está haciendo la prótesis para poder corregir errores de ejecución.

Finalmente, los algoritmos de decodificación tendrán que interactuar con prótesis o efectores computarizados cada vez más complejos. Todavía más eficiente sería que la información decodificada pudiera activar los músculos de miembros afectados en el paciente. En este caso, la salida del algoritmo de decodificación tendría que estar conectada a un sistema de microestimulación que permitiría controlar de manera coordinada y eficiente la contracción de los músculos del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la asistencia técnica de Luis Prado y Raúl Paulín. Este trabajo fue apoyado parcialmente por los donativos PAPIIT: IN209305 y FIRCA: TW007224-01A1.

CHAM JG, BRANCHAUD EA, NENADIC Z, GREGER B, ANDERSEN RA & BURDICK JW (2005). Semi-chronic motorized microdrive and control algorithm for autonomously isolating and maintaining optimal extracellular action potentials. *J Neurophysiol* 93, 570–579.

DONAGHUE JP (2002). Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nat Neurosci Suppl.* 1085-1088.

EVARTS EV (1981). Handbook of Physiology. The Nervous System. Motor Control. Bethesda, MD: *Am. Physiol. Soc.*, sect. 1, vol. II.. 1083–1120.

GEORGOPOULOS AP, KALASKA JF & MASSEY JT (1981). Spatial trajectories and reaction times of aimed movements: effects of practice, uncertainty, and change in target location. *J Neurophysiol* 46, 725-743.

GEORGOPOULOS AP, KALASKA JF, CAMINITI R & MASSEY JT (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2, 1527-1537.

GEORGOPOULOS AP, SCHWARTZ AB & KETTNER RE (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science* 233, 1416–1419.

GEORGOPOULOS AP, MERCHANT H, NARSELARIS T & AMIRIKIAN B (2007). Mapping of the preferred direction in the motor cortex. *PNAS* 104, 11068-11072.

HOCHBERG LR, SERRUYA MD, FRIEHS GM, MUKAND JA, SALEH M, CAPLAN AH, BRANNER A, CHEN D, PENN RD & DONOGHUE JP (2006). Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442,164-171.

LEBEDEV MA & NICOLELIS MA (2006). Brain-machine interfaces: past, present and future. *Trends Neurosci* 29, 536-546.

LUKASHIN AV & GEORGOPOULOS AP (1994) Directional operations in the motor cortex modeled by a neural network of spiking neurons. *Biol Cybern* 71, 79-85.

MERCHANT H, BATTAGLIA-MAYER A & GEORGOPOULOS AP (2004). Neural responses during interception of real and apparent circularly moving targets in Motor Cortex and Area 7a. *Cereb Cortex* 14, 314-331.

MERCHANT H & GEORGOPOULOS AP (2006). Neurophysiology of perceptual and motor aspects of interception. *J Neurophysiol* 95, 1-13.

MORAN DW & SCHWARTZ AB (1999). Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82, 2676-2692.

MUSALLAM S, CORNEIL BD, GREGER B, SCHERBERGER H & ANDERSEN RA (2004). Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science* 305, 258–262.

NARSELARIS T, MERCHANT H, AMIRIKIAN B & GEORGOPOULOS AP (2005). Spatial Reconstruction of Trajectories of an Array of Recording Microelectrodes. *J Neurophysiol* 93, 2318-2330.

NARSELARIS T, MERCHANT H, AMIRIKIAN B, & GEORGOPOULOS, AP (2006). Large-scale organization of Preferred Directions in the Motor Cortex I: Motor Cortical Hyperacuity for Forward Reaching. *J Neurophysiol* 96, 3231-3236.

NARSELARIS T, MERCHANT H AMIRIKIAN B, & GEORGOPOULOS AP (2006). Large-scale organization of Preferred Directions in the Motor Cortex II: Analysis of Local Distributions. *J Neurophysiol* 96, 3237-3247.

PESARAN B, MUSALLAM S & ANDERSEN RA (2006). Cognitive neural prosthetics. *Curr Biol* 16, R77-R80.

SERRUYA MD, HATSOPOULOS NG, PANINSKI L, FELLOWS MR & DONOGHUE JP (2002). Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416, 141-142.

SERRUYA MD & DONOGHUE JP (2003). Chapter III: Design Principles of a Neuromotor Prosthetic Device in Neuroprosthetics: Theory and Practice, ed. Kenneth W. Horch, Gurpreet S. Dhillon. *Imperial College Press.* 1158-1196.

SCHWARTZ AB. (2004). Cortical neural prosthetics. *Annu Rev Neurosci* 24, 487–508.

SCHWARTZ AB, Cui XT, WEBER DJ & MORAN DW (2006). Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron* 52, 205-220.

TAYLOR DM, TILLERY SI & SCHWARTZ AB (2002). Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296, 1829-1832.

WESSBERG J, STAMBAUGH CR, KRALIK JD, BECK PD, LAUBACH M, CHAPIN JK, KIM JBSJ, SRINIVASAN MA & NICOLELIS MAL (2000). Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 408, 361–365.

WOLPAW JR & MCFARLAND DJ (2004). Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain–computer interface in humans. *PNAS* 101, 17849-17854.